

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1910-1911. — N° 18

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

LA

SÉROTHÉRAPIE ANTITYPHIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Novembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL BERNARD

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

né le 12 février 1886, à Nîmes (Gard)



IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD

41, Rue du Tunnel, VALENCE

71, Rue Paul-Bert, LYON

1910

LA SÉROTHÉRAPIE ANTITYPHIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1910-1911. — N° 18

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

LA

SÉROTHÉRAPIE ANTITYPHIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Novembre 1910

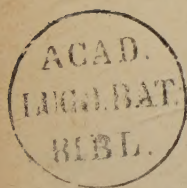
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL BERNARD

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

né le 12 février 1886, à Nîmes (Gard)



IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD

41, Rue du Tunnel, VALENCE

71, Rue Paul-Bert, LYON

1910

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVÉAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique.		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants.		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale		PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et toxicologie		POLLOSSON (A).
Matière médicale et Botanique.		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie		MOREL.
Anatomie générale et Histologie		BEAUVISAGE.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne		TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT.
Anatomie pathologique		MORAT.
Médecine opératoire		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée		X.
Médecine légale		PAVIOT.
Hygiène.		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	DOYON.
Maladie des oreilles, nez et larynx	LANNOIS.
Pathologie externe.	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET,

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.	MM. BARRAL	agrégés
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN,	—
C) urgie infantile.	NOVÉ-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique.	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—

AGRÉGÉS

MM. SAMBUC REGAUD COMMANDEUR GAYET NEVEU-LEMAIRE PATEL	MM. J. LÉPINE LESIEUR Etienne MARTIN LAROYENNE VORON NOGIER	MM. LATARJET LERICHE BRETIN THÉVENOT TAVERNIER. CADE.	MM. MOURIQUAND. ARLOING (F.). GUILLEMARD
--	---	---	---

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. J. COURMONT, président; LANNOIS, assesseur; LESIEUR et ARLOING (F.), agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE TOULOUSE

DE LA FACULTÉ DE LYON

ET DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COURMONT

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Membre Correspondant de l'Académie de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il a bien voulu nous accueillir pendant deux années dans son laboratoire, nous a inspiré cette thèse qu'il nous fait aujourd'hui le grand honneur de présider : nous le prions d'agréer notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROCHAIX

Chef de Travaux d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Il nous a toujours réservé, au laboratoire, le meilleur accueil. Nous le remercions de ses bienveillants conseils et l'assurons de notre respectueuse sympathie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RODET

Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier

Directeur de l'Institut Bouisson-Bertrand

Nous lui devons beaucoup : il nous a fourni à mainte reprise des indications ou des explications précieuses, parfois des renseignements inédits sur ses intéressantes recherches. Nous lui en exprimons ici notre sincère gratitude.

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions, avant le début de cette étude, oublier ceux qui nous témoignèrent de l'intérêt et dont le concours nous fut profitable. Monsieur le Professeur Lannois nous a toujours montré une bienveillante sollicitude : nous lui en sommes profondément reconnaissant. A Monsieur le Médecin Major Job, répétiteur à l'Ecole, qui a bien voulu nous donner d'utiles indications bibliographiques, à Monsieur le Professeur agrégé Lagriffoul dont nous n'avons pas oublié l'obligeant accueil à Montpellier, à Messieurs Mollard, Bériel, Beutter, dans les services desquels ont été recueillies nos observations, nous adressons nos remerciements sincères. En ce qui concerne l'immunisation anti-typhique nous renvoyons, pour détails complémentaires, au travail connexe de notre bon camarade le Docteur Ollé (Thèse du laboratoire d'Hygiène 1910).

Que notre vieux camarade, le Docteur Camo trouve ici, exprimé, notre amical souvenir.

Du 1^{er} avril 1901 au 31 juillet 1907, pour 5.621 cas de typhoïde dans 14 hôpitaux parisiens, on comptait 960 décès, soit une mortalité de 17 0/0. La statistique de Barjon pour les hôpitaux lyonnais donne 16 0/0,

celle de Merklen 14,5 0/0. Murchinson pour 2.500 cas observés dans les milieux hospitaliers de Londres trouve 18,5 0/0. Griesinger (21.000 cas observés à Vienne) 22,2 0/0. Uhle (16.026 cas, Leipzig) 18,5 0/0. Chez les enfants (Brunon) 14,5 0/0.

Si l'on songe que le sérum antidiphtérique a abaissé une mortalité supérieure (51 à 55 0/0) à une moyenne de 11 0/0. (J. Courmont). Si l'on note d'autre part la place encore considérable qu'occupe la fièvre typhoïde dans les tables de mortalité (319 pour 1.000 décès dans l'armée), on voit immédiatement les avantages considérables que présenterait un sérum spécifique. L'importance en serait trop manifeste pour qu'on n'ait pas, depuis longtemps, recherché en ce sens. Nous voudrions, aujourd'hui que ces recherches — longues et nombreuses — commencent à trouver leur application clinique, essayer de résumer, après les études expérimentales de Lagriffoul (1900) et de Balthazard (1903), les données actuellement acquises sur la question.

I. - Historique

On s'était préoccupé de l'immunisation des animaux contre le virus thyphique dès 1887, mais les recherches sur les propriétés du sérum des animaux immunisés ne débutent guère qu'en 1892, les essais de sérothérapie qu'en 1898. Ces essais eux-mêmes ne commencent à avoir une signification clinique que depuis trois ans. On peut l'affirmer sans conteste : la sérothérapie antityphique en est encore (1910) à ses débuts. Im Versuchstadium.

En 1892, Sanarelli, Chantemesse et Vidal qui avaient immunisé des cobayes par des bouillons de culture virulents laissés à l'étuve à 37 degrés pendant quinze jours, puis stérilisés à 100 degrés, obtenaient un sérum vaccinant et curateur. L'immunité était rapide (quelques heures) mais courte (un mois). Si l'injection était faite avant la sixième heure de l'infection, le sérum empêchait en général la mort. La même année, Chantemesse et Vidal établissent ce fait important que le sérum de l'homme au déclin de la fièvre typhoïde ou qui en est guéri depuis quelques mois (4 ans, 22 ans), est préventif et curateur contre l'infection typhique expérimentale.

En 1895 et 1894, Stern, poursuivant ces recherches avec du sérum d'hommes ayant survécu à la fièvre typhoïde, d'hommes ayant succombé et d'hommes jamais infectés, observe que le premier sérum est immunisant neuf fois sur quinze, le deuxième treize fois sur quinze et le troisième quatre fois seulement pour une même quantité de sérum. En 1895, Beumer et Peiper, avec du sérum de mouton, immunisé par injections de cultures stérilisées, Klemperer et Levy avec du sérum de chien, puis Pfeiffer avec du sérum de chèvre, obtiennent des résultats assez positifs contre l'infection expérimentale des souris blanches et des cobayes. En 1896, Kast fit remarquer l'influence curieuse de l'hyperthermie sur l'activité du sérum. Des cobayes soumis à 40 degrés, 41 degrés, étaient sauvés définitivement par une dose de sérum qui n'empêchait pas de mourir, après douze heures, les cobayes témoins maintenus à la même température de la chambre. La même année, Loeffler et Abel expérimentant avec du sérum de chien immunisé par des doses croissantes de bacilles vivants et en injectant dans le péritoine des cobayes, obtiennent une forte immunisation (au bout de quarante-huit heures ils supportaient 100 doses mortelles. Toujours en 1896, Chantemesse immunise des chevaux par un virus typhique violent et obtient, après neuf mois, un sérum d'un tel pouvoir préventif, qu'un cinquième de goutte injecté vingt-quatre heures à l'avance à un cobaye le protégeait efficacement contre une dose mortelle.

A côté de ces faits éclatants, restaient à expliquer de très nombreux échecs. Pfeiffer et Kolle montrèrent,

vers la fin de 1896, que l'on avait fait fausse route en recherchant des sérums bactériolytiques. La bactériolyse dont on parlait tant alors, parce que cette action seule était bien connue « inondait » l'organisme de substances toxiques incluses dans les corps bacillaires, après dissolution rapide de ceux-ci (endotoxines). Ces auteurs ajoutaient que l'on devait s'efforcer avant tout d'obtenir désormais des sérums antitoxiques. Tâche difficile, car ni dans le sérum des typhiques, ni dans celui des animaux immunisés, Pfeiffer et Kolle ne purent révéler de substances agissant à la façon des antitoxines alors que la bactériolyse (même à un certain degré dans le sérum normal) se décélait nettement. *Funck* publia alors des résultats positifs, nettement contraires au point de vue de Pfeiffer, obtenus chez le cobaye par l'injection intrapéritonéale d'un sérum *bactéricide* de cheval. L'immunisation avait été faite par cultures stérilisées à l'acide phénique.

Jusqu'en 1898, malgré les nombreux essais successifs de Chantemesse, de Börger, de Bokenham, l'impossibilité d'obtenir un sérum antitoxique restait à peu près admise. C'est alors qu'au congrès de Madrid, Chantemesse annonça qu'il avait obtenu à la fois une toxine typhoïde soluble et un sérum antitoxique. L'un en ensemençant du b. d'Eberth virulent sur une solution de peptone de rate et en filtrant le bouillon après cinq jours, l'autre en injectant cette toxine à des chevaux pendant deux à trois ans consécutifs, 1/20 ou 1/30 de cmc. de ce sérum protégeait des lapins de 1.000 à 1.200 grammes contre une dose mortelle pour les animaux témoins. Même résultat pour les cobayes

dont les témoins mouraient en vingt heures. Lyonnet, Mérieux et Carré, par un procédé analogue, confirmèrent à Lyon ces recherches. La même année, Spirig et Du Mesnil signalèrent quelques résultats des deux sérums suisses (Borrough, Welcome — « Sérum institut » de Berne) obtenus de chevaux injectés par des cultures vivantes. Mais les succès (Bitter) continuaient. Wassermann, en 1900, pensa qu'ils provenaient du manque de complément des sérums et adjoint à chaque 1/2 cmc. de sérum injecté 4 cmc. de sérum de sang frais de bœuf. Les résultats (Brieger, Kitasato) furent médiocres. Signalons les tentatives contemporaines de Jez pour traiter l'infection par des filtrats de macérations glycerinées d'organes hématopoiétiques (moëlle osseuse, rate), contre les résultats encourageants d'Eickhorst (1900), de Casardi (1901), Markl, à Vienne, puis Kluck (1901), Ladislav Deutch et Otto (1900-1901) montrèrent que le pouvoir de ces filtrats, d'ailleurs très faible et variable, était inférieur à celui du sérum des animaux dont provenaient les organes.

Chantemesse, qui entre temps avait modifié sa technique (culture sur sang defibriné et sur petit lait) affirma en 1901 qu'il avait obtenu des résultats précis dans le traitement de cent malades. Cette nouvelle eut un retentissement profond ; les essais d'immunisation active chez l'homme n'étaient cependant pas tout à fait nouveaux.

Fränkel, en effet, dès 1893, avait traité 57 cas par des cultures de trois jours tuées à 60 degrés, et avait obtenu, disait-il, « une amélioration constante de l'état

général, mais non des complications graves et des rechutes ». Beumer et Peiper, en 1895 (pour 8 cas), Hammerschlag, Lewaschow, en 1893 (pour 37 cas), Chantemesse lui-même, en 1896, pour 3 cas, Stelle, en 1898, pour un cas grave, Wassermann, en 1898, également, avaient obtenu des résultats encourageants dans l'ensemble, mais d'une grande variabilité de conditions et d'évolution.

Pour la première fois, l'expérience portait sur un grand nombre de cas. La statistique de Chantemesse donnait, en 1901, une mortalité de 6 0/0, celle de 1902, au Congrès du Caire de 7 0/0. En 1903, sur 186 nouveau cas (Balthazard) une mortalité de 7, soit 3,7 0/0 ; en 1905 (Brunon), sur 100 cas de typhoïde infantile 3,1 0/0 ; en 1906 (Josias), 3,8 0/0 et Dopter et Saquepée Val-de-Grâce), 5,7 0/0. — Vers la fin de 1907, au Congrès International d'Hygiène (Berlin), Chantemesse, rassemblant ses résultats de 1901 à 1907 en une statistique globale, montrait l'abaissement de la mortalité par l'emploi de son sérum de 17 0/0 à 4,3 0/0.

Il faut bien reconnaître cependant qu'aucun autre expérimentateur n'obtint d'aussi brillantes séries.

Fritz Meyer et Bergell, dont le sérum préparé par injection intraveineuse de « filtrat » promettait beaucoup au point de vue expérimental, n'eurent pas de succès comparables. Le sérum par dissolution léci-thinée de bacilles vivants (Bassengé), celui par toxine obtenu du broyage des bacilles à l'air liquide (Mac Fadyen-Lister Institut) donnèrent des résultats encourageants, mais point décisifs, entre les mains de Slewewyck à Bruxelles, de Carlo Bezzola à Königsberg.

Un examen attentif du sérum de Meyer-Bergell à l'Académie Militaire Frédéric-Guillaume (Berlin), se terminait même en avril 1909, par des conclusions pessimistes au sujet de la sérothérapie en général. Cependant, la même année, Hewlett, puis Goodall, en Angleterre, publient 35 cas de typhoïde grave, améliorée. En octobre, à Laibach, Kraus et Stenitzer essaient, à l'occasion d'une épidémie, leur sérum obtenu par injection intraveineuse de cultures chez des chèvres. Contrairement à Chantemesse, ils procèdent par doses massives (30 centim. cubes) et obtiennent d'assez nets résultats dans 70 0/0 des cas. Alfonso Montefusco, employant à Naples le sérum « antiendo-toxique », sur lequel Besredka attirait l'attention dès 1906, améliore 7 cas très graves. Dernièrement (1910), ont été publiés en France les résultats intéressants obtenus à Lyon et à Montpellier par le sérum « antiendoexotoxique » de Rodet. La mortalité, pour les 60 cas publiés, ne dépassait pas 7 0/0. On continue à expérimenter ce sérum dont les premiers succès étaient dus pour beaucoup à de fausses dothiénentéries (F. de Malte).

Toxine typhique

La dothiéntérie est comme toutes les maladies infectieuses, une infection et une intoxication. Mais ce dernier processus ainsi que le fait prévoir — par analogie avec d'autres états toxiques — le simple aspect d'un malade plongé dans son « τύφος », l'emporte infiniment.

Il convient donc d'étudier d'abord la « toxine » typhique. Mais y a-t-il *une* ou *des* toxines typhiques ? Sont-ce des alcaloïdes, des toxalbumines, des lipoides, etc... ? des poisons à incubation ou à action immédiate ? des produits intra ou extraprotoplasmiques ? des corps à toxicité générale (holotoxines) ou à toxicité locale (mérotoxines). Tous ces points et d'autres concernant la toxicologie typhique, ont fait l'objet d'études innombrables dont nous ne donnerons qu'un bref aperçu.

Brieger extrait en 1885, de vieilles cultures, une ptomaine très toxique qu'il appelle « typhotoxine » ; son chlorydrate en solution, précipitait par l'acide phospho-molybdique et le cobaye qui en recevait 1 2 centim. cube sous-cutané, mourait en 12 heures. Puis Fränkel et Brieger isolent, par la dialyse, des bouil-

lons concentrés par le vide, une toxalbumine moins toxique. Sanarelli, en 1894, note la précipitation par les alcalins d'une toxine inconnue. Mais on reconnaît vite que ces corps, soi-disant isolés, sont des impurétés ptomaïniques et, si l'on excepte la « typholy-sine » authentiquement isolée en 1901 par E. et P. Lévy, on ne sait encore rien de précis sur la nature chimique des poisons typhiques.

Les auteurs ont dirigé leurs recherches plutôt sur les *propriétés* des cultures liquides tuées ou filtrées. Mais presque dès le début ils se sont heurtés à la question — non encore résolue — de l'origine de la toxine. Deux théories surtout sont depuis longtemps en présence. Celle de l'endotoxine, celle de l'exotoxine.

Endotoxine. — C'est Pfeiffer, en 1892, puis Kolle (1896), qui rattachèrent les premiers la toxine typhique à ce groupe de toxines intraprotoplasmiques non diffusibles, dans lequel on fit entrer plus tard les tuberculines, la malleine (Kalning) et les différents vaccins, extraits du corps du bacille de la peste (Haffkine-Terni).

La toxicité du bacille d'Eberth est due à son endotoxine propre, tel est le fait brutal qui dérouta longtemps les chercheurs. Il était inutile, en effet, contre une toxine inattaquable de chercher un sérum s'attaquant aux bacilles (bactériolyse par exemple), puisque c'était mettre ainsi en liberté (in Freiheit Setzen) l'endotoxine. (In Bacillenleibern enthaltende Gift). Woll

semblait confirmer ces vues, en 1904, en concluant de ses longues expériences.

1° L'endotoxine thyphique liée aux corps microbiens ne peut être mise en liberté que par désagrégation.

2° A l'encontre des toxines ordinaires, elle ne peut donner naissance à des anticorps et ne fait apparaître chez les immunisés que des bactériolysines.

3° La recherche d'un serum antiendotoxique n'aboutira à rien (Zwecklos).

Cependant, Conradi, en 1903, avait obtenu par autolysat d'une culture de vingt heures filtrée, puis évaporée dans le vide, un liquide réduit au 1/50^e qui renfermait une toxine soluble ; deux centimètres cubes tuaient en vingt-quatre heures un cobaye de 300 grammes. Brieger et Mayer la même année, avaient tué des cultures par un mois d'étuve à 37 degrés, filtré, recueilli les corps microbiens et laissé autolyser deux heures à l'étuve. Ils obtenaient un liquide jaune qu'ils centrifugeaient et injectaient. Le résultat fut assez curieux en ce sens que le sérum obtenu n'était ni antitoxique, ni bactéricide, mais simplement agglutinant.

Mac Fadyen et Rowland (1903) congelaient des microbes (—190 degrés) par l'air liquide puis les trituraient à basse température. Ils reprenaient par l'eau physiologique et centrifugeaient : toxine très virulente, sérum fortement actif (1 centimètre cube pour 500 doses mortelles). Balthazard la même année confirmait aussi par ses travaux la théorie de l'endotoxine.

En 1905-1906 *Besredka* étudiant les endotoxines

solubles, typhique, pesteuse, et dysentérique emploie la technique suivante : jeunes cultures délayées dans l'eau physiologique à 75 0/0 chauffées à 60 degrés pendant une heure, desséchées dans le vide ; 1 gramme de microbes secs est ensuite mélangé avec du NaCl sec, puis trituré dans un mortier. Sans se démunir du pilon on verse dans le mortier goutte à goutte 1 à 2 centimètres cubes d'eau distillée qui imbibe rapidement la pâte microbienne. On transvase dans un tube à essai pour ramener la concentration à celle de l'eau physiologique. Les corps microbiens se déposent lentement. Le lendemain on porte le tube au bain-marie à 60 — 62 degrés pendant deux heures. Sortis de là les bacilles sont fortement agglutinés. Douze heures de repos. Au-dessus se forme une couche de liquide ne contenant plus de bacilles. Ce liquide opalescent contient un nuage pulvérulent prenant mal les couleurs, rappelant les précipités sériques et devenant d'autant plus transparent qu'on élève la température. C'était l'endotoxine en solution. Sa toxicité fut reconnue extrêmement forte : 1 centimètre cube d'une solution salée au 1/30^e injecté dans le péritoine d'un cobaye tuait celui-ci en trois heures. 1/8^e de centimètre cube tuait un rat de 50 grammes en deux heures. Une heure de chauffage à 127 degrés ne diminuait pas cette toxicité (thermostabilité). Quinze heures à 57 degrés ne la détruisaient pas encore entièrement. Besredka, d'autre part, immunisa (injections intrav.) par cultures tuées à 60 degrés et par cultures vivantes. Le cheval réagissait fortement et l'immunisation fut longue mais, après deux ans, son sérum

possédait « en plus des propriétés communes à tous les sérums » celle de *neutraliser l'endotoxine* solide ou liquide, bacilles secs ou dilués. Douze doses mortelles d'endotoxine liquide, très virulente, mais impressionnée par deux centimètres cubes de sérum pouvaient être injectées impunément. Les résultats expérimentaux correspondaient à ces données et, contrairement à ce qu'avancait Wolff, on pouvait affirmer :

1° Que l'endotoxine peut être mise en liberté, même sans désagrégation proprement dite.

2° Qu'elle donne naissance à des anticorps :

3° Qu'on peut obtenir un sérum antiendotoxique. Turro, Oskar Bail, Meyer et Bergell, Sleewyck, Schwarz, etc., confirmaient ces vues.

Exotoxine. — Cependant, un grand nombre de chercheurs n'avait pas abandonné l'hypothèse d'une exotoxine soluble. Lyonnet, Mérieux, Carré (1897), puis Bokenham (1898) qui avaient obtenu par filtration de cultures vivantes un produit toxique mais faiblement immunisant, précédèrent par leurs publications originales la communication célèbre de *Chantemesse* au congrès de Madrid. La nouvelle *toxine soluble* était obtenue en ensemençant un bouillon Louis Martin, en large flacon, par un échantillon frais et très virulent. Après 6 jours, par filtration sur porcelaine, on obtenait une sécrétion maxima de toxine qui diminuait rapidement mais qui permit les essais d'immunisation. Vers la même époque, Rodet et ses élèves (Aly, Wahby,

Lagriffoul (1898-1904) tout en reconnaissant l'extrême difficulté de la production, établirent nettement sa possibilité. Avec une large aération, un bouillon très étale, les cultures ne tardent pas à pulluler et donnent des filtrats toxiques (maximum le troisième jour) qui, bien préparés tuent le cobaye à la dose de 1/100 du poids du sujet (péritoine), de 1/100 (veine). « Cette toxicité est faible, il est vrai, mais elle est plus grande que celle des corps bacillaires pris dans les mêmes conditions, séparés par filtration, tués par le thymol et provenant de la même quantité de cultures, par rapport au poids du sujet : l'endotoxine n'est donc pas retenue solidement par eux tant qu'ils sont vivants. La diffusion n'est pas un phénomène cadaverique, c'est un acte vital, une sécrétion ». En 1904, Monsieur et Madame Werner, au laboratoire de Metchnikoff, étudiant la toxine typhique provenant par filtration de cultures jeunes, en milieux peptonisés, établissent que :

a) Le b. d'Eberth a besoin de milieux riches en O, mais, d'autre part, l'O agit très vite sur la toxine qui, oxydée, perd toute activité et cette dernière action prédomine.

b) Même à l'abri de l'air, la toxine est très instable.

c) La chaleur est sans grande action sur elle.

d) Des auto-toxines (vieilles cultures) entravent la toxigenèse.

Les beaux résultats expérimentaux de Lagriffoul (1900), établissaient déjà, du reste, la possibilité de

l'immunisation par l'*exotoxine* typhique. Le bacille diphtérique sécrète lui-même peu et difficilement quand il est dans les conditions dysgénésiques habituelles (Handt-Aronson). Sur cultures en surface, après une longue suite d'essais, Aronson parvenait, en 1907, à Strasbourg (Lévy), à obtenir une toxine filtrée, dont 2 centim. cubes tuaient en 4 heures des cobayes de 1000 grammes. Cette toxine, insensible à la chaleur, précipitable par l'alcool et le sulfate d'ammoniaque, dialysable, facilement oxydable, répondait bien à la toxine de Rodet. Mais (fait qu'avait prévu Rodet, 1904), Aronson reprend les corps bacillaires du filtre, les lave jusqu'à libération complète de toute trace de bouillon, les dessèche dans le vide et les tue par des vapeurs (SO_4H^2). Or, avec ces corps desséchés, il obtient une « toxine de propriétés tout à fait analogues à celles des bouillons filtrés. » Que conclure ? Ce qu'Aronson en conclua lui-même (B. K. W. 1907).

« Tout se passe, dit-il, comme pour le b. de Löffler, endo et exotoxine ne sont qu'une même toxine, produit de sécrétion (sekretions produkt) de bacilles, l'exo étant probablement plus abondante que l'autre. »

Cette solution assez simpliste est loin de clore le débat. Il y a sans doute bien des choses dans ce qu'on appelle « la toxine » typhique. On peut y présumer (Rodet in Wollf).

a) Des poisons locaux (lokalwirkende gift) probablement intrabactériens, qui font la plaque de Payer et les nécroses comme ceux du Löffler font la fausse membrane.

b) Des substances toxiques intraprotoplasmiques communes à tous les microbes (Proteine).

c) Des substances favorisantes pour ces bacilles injectés après, répondant aux « aggressines » (Levy-Bail, 1906).

C'est contre l'effet global et très complexe (Komplexe Giftwirkung) de toutes ces substances qu'aura à lutter le sérum antitoxique. L'action directe (par bactériolyse par exemple) n'est, d'autre part, point négligeable, car il n'est sûrement pas indifférent (Pettersson) qu'une grande quantité de bacilles envahisse l'organisme. Mais la bactériolyse in vivo diffère considérablement du simple phénomène de Pfeiffer. Bail la nie même entièrement. Wollf (1903), la déclare due non aux leucocytes, mais à des produits extracellulaires, difficile et lente. C'est aller certainement trop loin. Rodet et Lagriffoul, Sanarelli, Chantemesse, ont observé souvent, à la suite de l'injection de sérum, une augmentation notable de la bactériolyse dans la rate et le foie. Un sérum antityphique peut gagner à être bactériolytique.

Nous bornerons là ces données tout hypothétiques pour passer à l'étude moins incertaine de la sérothérapie expérimentale.

Procédés d'immunisation chez les animaux

Ils sont des plus variés.

Bacilles vivants ou morts. — (Sanarelli, Chantemesse, Vidal (1892), Lyonnet, Klemperer, Lévy, Tavel, Funck, Besredka, Kolle, Peiper, Rodet, etc...). C'est la méthode la plus ancienne et pour beaucoup la méthode de choix, mais les animaux meurent souvent (65 0/0 des chèvres de Kraus succombaient en 20 heures).

Cultures filtrées. — (Rodet, Kraus, Meyer, Bergell, Aronson, Chantemesse). Chantemesse, qui fut un des premiers à utiliser la méthode (1898), cultiva dans des flacons plats en bouillon de bœuf, au large contact de l'O. des bacilles très virulents. En 48 heures, culture en voile à la surface, la toxine s'élaborant au dessous. On la recueillait par filtration après 7 jours : on chauffait à 55 degrés. Centrifugation. Le liquide présentait les mêmes propriétés que l'on reconnut plus tard à

l'endotoxine typhique. Rodet et Lagriffoul (1898) se servirent de grandes cultures en bouillon glyc-glycériné qu'ils filtraient sur porcelaine après 6 jours à 37 degrés. Meyer et Bergell abandonnent des bacilles vivants en émulsion dans l'eau distillée pendant 48 heures à la température de la chambre, filtration. (Chamberland). Bergell traite par des vapeurs d'Hcl. Aronson par la chaleur et le trichlorure d'iode (filtration Berkefeld). Quel que soit le procédé, des conditions rigoureuses règlent la marche toujours délicate de la production de toxine.

Etendue des milieux, aération suffisante, par un fort courant d'O au besoin (Werner), fluidité fixe des bouillons, choix difficile d'un échantillon qui doit à la fois se multiplier et produire beaucoup, choix du moment d'activité maxima pour la filtration, etc...

Extraits bacillaires autolysats. — (Théorie de l'endotoxine). Vers 1899, Rodet et Lagriffoul (qui ne tardèrent pas à abandonner la méthode), partaient d'une grande culture en bouillon glyc-glycériné d'un litre que l'on filtrait sur porcelaine. On râclait les corps bacillaires restés sur la bougie et on émulsionnait le produit de râclage dans 100 centimètres cubes de liquide (glycérine et eau). Les b. y mouraient après six et huit jours. Aronson (endo-exo.) reprend les résidus sur bougies des filtrats. Il lave en solution salée, dessèche dans le vide, traite par des vapeurs de $\text{SO}^4 \text{H}^2$. Puis, il broie les corps dans un mortier

d'agate, filtre la masse, précipite l'Alb. inutilisable par l'acide acétique et refiltre. Meyer-Bergell traitent les b. à basse température par de l'Hcl dilué, puis broient au mortier. Balthazard fait macérer à 58 degrés, puis à 21 degrés. Mac Fadyen et Rowland broient les bacilles dans l'air liquide. Bassenge use d'une vieille émulsion à 1.0/0 de lécithine qui produit une dissolution très poussée, Turro de solutions sodiques fortes. Besredka tue à 60 degrés, dessèche, broie et fait macérer, soit dans la solution physiologique, soit dans le mélange eau salée-sérum de cheval. Brieger-Mayer, après trois et quatre semaines d'étuve à 37 degrés (alcalinisation dès que la réaction devient acide), aissent pendant cinq et six semaines les b. morts en ballons. Les corps sont ensuite recueillis sur un filtre, délayés (eau distillée), agités une heure ou deux, puis autolysés à l'étuve (trois jours). On a un liquide jaune renfermant de rares granulations. Une partie est centrifugée, une autre filtrée. On injecte les deux parties. Conradi emploie un autolysat analogue.

Aggressines. — (Bezzola, bacilles « humanisés »). Cette méthode, spéciale à Bail, est fondée sur la théorie de cet auteur. On n'injecte plus ici de corps bacillaires ou de toxine, mais des exsudats obtenus par injection intrapéritonéale de b. d'Eberth.

Extraits d'organes. — On a essayé (Lagriffoul) et abandonné, semble-t-il, l'injection d'extraits d'organes infectés. Utile contre le coli. (Mosny), cette méthode a

donné de moins bons résultats que les autres contre l'Eberth.

Que faut-il penser de ces méthodes diverses ? Il est bien difficile d'en retirer une impression précise. Nous empruntons à M. Rodet, qui avec Besredka, préconise l'injection intraveineuse des b. vivants, les conclusions suivantes :

Cultures vivantes. — Procédé de choix mais délicat et soumis à des conditions rigoureuses, sérums fortement préventifs, doses fortes.

Cultures filtrées. — Effets pyretogènes, vasodilatateurs jamais pyogènes ; plus maniables que les premières : sérums agglutinants, moyennement préventifs.

Extraits. — Ceux proprement dits (Aronson) sont mal supportés et appellent vite l'intolérance, cela à cause des substances album. étrangères (fremd) injectées fatalement avec les extraits (stets mitinjiziertete). Mais les autolysats sont beaucoup mieux tolérés, à tel point (Rodet) qu'on a pu reprendre ainsi des chevaux devenus intolérants à la première méthode : sérums moins préventifs.

La Voie d'injection n'est pas indifférente.

Par injection péritonéale, on obtient facilement et vite (une seule injection suffit parfois) une immunité réelle. Mais, tout d'abord le processus est incontestablement local, puisque le sérum obtenu, s'il est en général fortement bactéricide est impuissant contre la

septicémie eberthienne. En second lieu, si l'on injecte des cultures, elles agissent au maximum par cette voie de façon brutale et variable. Tantôt extrêmement énergique et rapide, l'action sera dans un autre cas insignifiante pour un très faible écart de dose. Voie insuffisante et aléatoire.

La voie sous-cutanée (recherches de Stenitzer), est la plus commode et la moins nocive. Mais, malgré des quantités considérables injectées, on n'a qu'un sérum antimerotoxique, c'est-à-dire impuissant contre l'infection intraveineuse.

Voie intraveineuse. — C'est la voie de choix (Rodet) par elle seule (extraits, filtrats, surtout cultures), on a le sérum idéalement antiholotoxique.

Les *doses* à injecter varient beaucoup suivant les auteurs et la nature du produit injecté. Rodet (voie intraveineuse) injecte au début 1 centimètre cube au mouton, 2 à 5 centimètres cubes au cheval et renouvelle après huit jours avec des doses semblables (doses fortes). Aronson (même voie) injecte 0 centimètre cube 2 au cheval, renouvelle après cinq jours et augmente progressivement jusqu'à 100 doses mortelles. Besredka n'injecte jamais (intervalles de quinze jours) plus de deux cultures sur gelose en une seule fois. Il emploie des doses plus fortes d'endotoxine solide mélangée au sérum (5, 10, 12 doses mortelles avec 0 gr. 05, 0 gr. 01, 0 gr. 02 de sérum sec), soit environ 0 gr. 025 de bacilles typhiatoxiques, en solution 0 gr. 10. Chantemesse a usé tour à tour (voie sous-cutanée, voie intraveineuse), de doses très minimes et

très fortes. Quelle que soit la dose, l'immunisation est d'une longueur et d'une difficulté sur lesquelles les auteurs insistent unanimement. Les animaux en expérience (et pratiquement, on ne se sert plus que de gros animaux : chevaux, chèvres, brebis ; les petits ne donnant comme le fait fort bien remarquer Chantemesse, que des typhoïdes tronquées ou très graves, ou insignifiantes), sont tous très sensibles au traitement. Aux injections répétées, ils réagissent par une fièvre élevée (40 à 41 degrés), par des frissons (Chantemesse-Besredka), des coliques, du gonflement polyarticulaire, par la chute des poils par de l'œdème local (Meyer-Bergell). Aronson vit chez ses moutons une diarrhée tenace avec amaigrissement rapide. Ces phénomènes étaient, en général, maxima par la voie intraveineuse, bien que Kraus en ait observés par la voie sous-cutanée. La progression lente des doses est donc une nécessité absolue. De même, la faiblesse de la dose de début. (Chantemesse-Besredka), les intervalles entre les doses (huit, quatorze, vingt-et-un jours), la durée par conséquent prolongée du temps total d'immunisation (deux ans et demie, Chantemesse ; seize à vingt mois, Aronson). La surveillance constante des animaux, au besoin, l'alternance des produits injectés (Rodet) ou leur combinaison (méthodes mixtes).

Bassenge et Meyer (in Kraus) ont essayé (1905) pour l'immunisation animale, en vue d'un sérum, la méthode des échantillons polyvalents qui permit au Professeur Vincent d'obtenir son vaccin humain (1910). Leurs résultats (1910) contre-indiqueraient cet emploi, le sérum obtenu étant agglutinant, fortement bactériolytique, mais d'un titre préventif trop instable.

Propriétés des sérums obtenus

Anaphylaxie typhique

Quel que soit le mode d'immunisation employé, on obtient des sérums possédant un ensemble de propriétés communes que nous voudrions brièvement étudier.

Agglutination. — C'est la propriété la plus constante et la plus accentuée. Nous ne rappellerons pas le phénomène si connu de Grüber et Durham, base de la pratique courante du séro-diagnostic. L'agglutination est dans un rapport extrêmement variable avec le pouvoir bactériolytique et avec le pouvoir préventif. Volk, d'une part, répétant avec l'Eberth sur le pigeon, l'expérience que Morgenroth et Ehrlich avaient faite avec le vibron cholérique, a pu amener progressivement la disparition complète de l'agglutinabilité alors que la bactériolyse existait encore au même taux. Castellani, d'autre part (1902), a montré que pour l'Eberth comme pour le bacille dysenteriae, on peut obtenir un sérum très agglutinant et nullement préventif (nicht schutzwert). Wassermann l'a confirmé pour le paratyphi-

que, Von Eisler pour l'eberth. On sait, du reste (Vidal et Sicard) que certains sujets à sérums fortement agglutinants ont des rechûtes.

« Chez les animaux, soumis à différents procédés d'immunisation, soit par b. vivants, soit par b. morts, soit par extraits, dit le Professeur Vincent, j'ai vérifié l'absence de parallélisme entre le titre agglutinant de leur sérum et leur degré de résistance à l'inoculation d'épreuve. »

Bactériolyse. — L'action est constante mais longue : plus longue par exemple que celle du sérum anticholérique sur le vibrion.

« Les bacilles ne tardent pas à se granuliser, à se déformer, à se dissoudre en partie comme on l'observe dans le phénomène de Pfeiffer.... ils sont plus petits (que les b. non influencés) échancrés, déformés, parfois piriformes. Le plus grand nombre se laisse mal colorer.... on constate fréquemment qu'une moitié du bâtonnet a pris la coloration tandis que l'autre partie laisse voir difficilement des contours très pâles et imperceptibles (Vincent).

Les premiers phénomènes commencent au bout de 20 minutes (Böhme) et sont terminés en 3 heures. Il y a cependant des échantillons très difficilement bactériolysables (Bail). Une culture de Moreschi et Friedberger, datant de 2 ans, était absolument insensible à tous les sérums. Besserer et Jaffé avaient également

des cultures rebelles. On sait, d'autre part, que le sérum normal bactériolysé (Pfeiffer), mais à un taux toujours inférieur à celui du sérum d'immunisé. Chez deux cobayes, dont l'un a reçu du sérum préventivement, l'autre non, si l'on injecte la même quantité d'une même culture on voit, comme dit Böhme « fourmiller », les bacilles chez l'un et point chez l'autre. L'activité bactériolytique des sérums est variable. Cohn (1903), la mesurant en numérant les cultures, trouve :

Aussitôt après : 1.700. Après 2 heures : 280.

Après 6 heures : 2. Après 24 heures : 0.

Si le sérum est inactivé : 900, 6.000, 17.000, ∞ . Tromsdorff sur plusieurs échantillons trouve pour les mêmes temps : 12.256-10.221, 4.275-2.074, 4.664-3.217, 412-28. Chez l'homme, les vaccinés par les antolysats de bacilles vivants (Vincent) ont un titre compris entre 1/1000 et 1/2000 parfois 1/5000, titre comparable à celui du sérum de Neisser (lapin) = 1/1000 et à celui du sérum de Besserer (1905, sérum bactériolytique) = 4 p. 1000. Cette activité se trouve être maxima avec les sérums obtenus par injections intrapéritonéales ou sous-cutanées, soit de bacilles, soit d'extraits. La voie intraveineuse est moins favorable ; si par cette voie (cette voie seule) on injecte par exemple une chèvre indemne, le pouvoir bactéricide de son sérum normal augmente, quoique de peu. Dans quelques cas, au contraire, sous des conditions mal connues, on paralyse l'activité bactéricide du sérum. Cette action paradoxale provient-elle d'une substance spécifique, anti-

bactéricide, produite au cours de l'immunisation ? On ne sait. (Wright, Iéna 1906).

Précipitation.—Zupnik l'a particulièrement étudiée en 1905 avec des sérums de moutons immunisés par voie intraveineuse (extraits). Généralisée à tout le groupe typhique (Gruppen-reaktion), elle exige peu de sérum — 0,3 à 0,1 centim. cubes de sérum immunisé suffisant pour 2 centim. cubes de filtrat. Noris l'a trouvée également constante et nette. Rappelons d'ailleurs que pour beaucoup d'auteurs (Paltauf, Kolle, Pirquet) précipitation et agglutination sont le même processus.

Action préventive.— Quel que soit le sérum obtenu, il possède, à des degrés divers, la propriété préventive. Voici, par ex. quelques expériences suggestives que Lagriffoul faisait dès 1896 (sérums mouton, chien, cobaye.)

Sérum par injections sous-cutanées de cultures complètes vivantes ou chauffées.— Est injecté dans le péritoine d'un cobaye aux doses de 1/600 à 1/3000, 24 heures avant l'injection péritonéale d'une culture d'Eberth. Les témoins meurent en moins de quinze heures, les traités survivent.

Sérum par cultures filtrées.

Cobaye 1. (P = 270 grammes), injection de culture la veille.

3 août — matin — sous-cutané 1/2 centimètre cube de sérum.

3 août — soir — sous-cutané 5 centimètres cubes de sérum.

4 août — Œdème moyen, état médiocre, survie. Cobaye iv (P = 350) reçoit simultanément sous la peau 1/2 centimètre cube de sérum et 5 centimètres cubes de culture. Le lendemain, œdème moyen, survie. Les deux témoins meurent.

Lapin (2.400), 3 centim. cubes de sérum intraveineux, puis 7 centim. cubes de culture le lendemain = survie. Lapin témoin (2.000) maigrit considérablement et meurt (4 jours) dans une adynamie extrême.

Sérum par extrait glycéринé de corps bacillaires.

— Deux témoins meurent en quinze heures ; le traité par 1/2 centimètre cube survit.

Macération de rate d'animaux immunisés par cultures filtrées. — Lapin iv (P = 170), 2 centimètres cubes de macération de moëlle sous la peau, 10 centimètres cubes de culture intraveineuse, le lendemain, mort. Lapin témoin, mort un peu plus rapide, à plus fortes doses, mêmes résultats défavorables.

Chantemesse conclut en 1903, après ses nombreuses séries, que l'action préventive (plus ou moins forte) est la règle. Citons passim (in Balthazard).

Exp. II. Lapin, 2.260 grammes 4 centimètres cubes de toxine dans la veine de l'oreille. Mort en 36 heures.

Lapin 2.305, même dose deux heures après l'injection de 1/10 de centimètre cube de sérum, survie.

Exp. III. Cobaye 560, 2 centimètres cubes de toxine, mort (8 heures 1/2). Cobaye (650), 5 centimètres cube de toxine précédés 4 heures avant de 1/20 de centimètre cube de sérum. Mort en 23 heures.

Peiper, avec son sérum de mouton aux doses de 1 à 2 centimètres cubes par injection, protège des lapins de 2.000 à 2.500 contre des injections trois fois mortelles de culture virulente. Il guérit, d'autre part, quatre heures après l'injection d'une dose mortelle de bacilles, des animaux gravement atteints. Aronson, en donnant simultanément 3 centimètres cubes de toxine soigneusement filtrée + 2 centimètres cubes de son sérum de cheval + 1 gramme de bacilles, obtient la survie d'un cobaye de 240 grammes. Le témoin qui avait reçu pour contrôle 2 centimètres cubes de sérum antistreptococcique, meurt le lendemain. Un autre témoin, qui avait reçu pour contrôle 2 centimètres cubes de solution physiologique, meurt également. Depuis 1892, date des premiers essais de Sanarelli, en passant par l'an 1898, date du sérum de Chantemesse, jusqu'aux expériences complètes d'Aronson, on trouverait à puiser par milliers des faits de prévention expérimentale par les sérums d'immunisés.

a) Dans la minorité des cas, on a pu obtenir un effet curateur, par exemple, dans cette expérience de Lagriffoul (sérum Rodet).

Mouton en cours d'immunisation par cultures chauffées, tombe dans un état d'abattement et de stupeur avec fièvre

continue à 39-41 degrés. On fait à 8 jours d'intervalle 3 injections de 10 centimètres cubes. L'état général s'améliore quoique lentement.

Deux heures après l'injection de son endotoxine, Besredka peut encore sauver ses cobayes. Mais ce pouvoir curateur, quand il existe, est faible, l'effet des cultures (Rodet) ou des filtrats (Aronson) étant toujours brutal et immédiat.

b) Quand on injecte *à la fois* sérum et toxine, l'effet varie suivant les auteurs. Rarement positif pour Aronson (cobaye 890, 2 centimètres cubes sérum s. cut. + 6 centimètres cubes toxi. = exitus), il l'est beaucoup plus pour Kraus, Stenizer, pour Lagriffoul (Exp. xxxiii) et surtout pour Chantemesse.

c) Quand on injecte le sérum *avant* la culture, le filtrat ou l'extrait, ou quand on injecte la toxine déjà impressionnée à l'étuve par le sérum, on a le pourcentage le meilleur. Il y a, du reste, un instant optimum à partir duquel le pouvoir décroît très vite. Il est pour Lagriffoul de 24 heures avant l'injection infectante, de 30 à 36 heures pour Meyer-Bergell, de 20 à 24 heures pour Besredka.

Quelles sont les doses préventives ? Ici encore, la discordance règne parmi les auteurs. Chantemesse, en 1902, 1904, 1907, insiste sur les doses minima, 1/50, 1/60 de centimètre cube de culture filtrée suffisent en une ou deux injections pour immuniser un cobaye contre une dose mortelle ; 1/20 à 1/30 pour un lapin de 1.000-1.200. 1/4 à 4 centimètres cubes ont un pouvoir *curateur* contre une dose mortelle. 0,05, 1 ou 2

centimètres cubes du sérum de Besredka neutralisent 5, 10, 22 doses mortelles pour le cobaye. 0 gr. 2 de sérum sec neutralisent 30 doses d'endotoxine mortelles pour le cobaye de 300. 2 centimètres cubes agissent curativement. Pour immuniser un cobaye contre 30 doses mortelles, 1/50 de centimètre cube du sérum de Macfadyen suffit ; 5 doses d'endotoxine sont neutralisées par 1 centimètre cube injecté simultanément : par 2, s'il est injecté après. Stenitzer a besoin d'un centimètre cube de sérum pour neutraliser trois doses mortelles. Aronson pour 10 centimètres cubes de toxine sous-cut. à besoin d'une injection sous-cut. de 10 centimètres cubes. Meyer Bergell protègent un lapin de poids moyen contre 2 doses mortelles intra veineuses, par 2 centimètres cubes de leur sérum.

Retenons à ce propos d'anciennes exp. de Lagriffoul (1899) sur l'Eberth et le coli, où 1 centimètre cube de sérum protégeait contre 7 centimètres cubes de culture, tandis que 3 centimètres cubes du même sérum *favorisaient* l'infection. Nous verrons plus loin la signification de ce fait.

Par où injecter ? Chantemesse a souvent employé la peau ; parfois chez le lapin, la veine marginale de l'oreille et chez le cobaye, il a même injecté en plein tissu cérébral, *Stenitzer* qui a étudié comparativement les voies sous-cut. et intraveineuse, a publié in Kraus et Levaditi un tableau de ses recherches. On y voit le sérum de chèvres dont le taux antitoxique montait régulièrement, baisser brusquement dès que la voie

sous-cut. est employée. L'échantillon numéro 36 employé ainsi, avait un pouvoir réduit presque à néant.

Lagriffoul (Exp. XII, XIII, XXXIII, XXXVII) avait déjà fait les mêmes remarques en 1900.

La condition dominante est au fond la voie d'infection. Tel sérum, en effet, injecté par où on voudra, agira dans l'infection péritonéale, qui n'aurait aucun effet dans l'infection septicémique intraveineuse.

La *durée* du pouvoir préventif est en moyenne de 10 jours, bien que Chantemesse l'ait trouvé encore efficace après 13, 17 jours. Quant au pouvoir curateur (peut-être, comme le dit Balthazard, parce qu'il repose sur une stimulation passagère des phagocytes) il est essentiellement transitoire.

2 cobayes pesant chacun 350 grammes reçoivent par voie sous-cutanée 2 centimètres cubes de toxine. L'un d'eux reçoit en outre 0,1 de sérum. Tous deux survivent, le témoin difficilement ; 12 jours après, injection d'une fois et demie, la dose mortelle : les deux animaux meurent dans des conditions analogues.

La *durée* (fait général, du reste) est d'autant plus longue que l'injection a été précoce. Un élément important de cette durée et d'autre part de l'intensité de l'action préventive ou curative est la *date* de la prise du sérum. Il y a longtemps que Chantemesse avait remarqué des variations dans l'activité du sérum des animaux en voie d'immunisation. Les différences dans les procédés ou dans les degrés virulents de culture (Pfeiffer-Kolle) ne les expliquaient pas. Il y avait un

maximum au vingt-cinquième jour dans la moitié des cas, au troisième mois ($1/4$) très longtemps après (2 ans 8 mois, 3 ans) pour les autres cas. L'exemple du cheval « Karl », cité par Aronson est typique ; à la première saignée, 3 centimètres cubes de toxine + 1 centimètre cube de sérum, tuaient le lapin ; à la deuxième saignée (25 jours), mort ; à la troisième (1 mois), survie. Rodet eut aussi des variations analogues, mais, trouva que l'activité maxima était plus rapprochée du début. Pour Böhme, la prise doit être faite du septième au quatorzième jour. Pour Pleiffer, au huitième.

Nous avons vu que les sérums anti-typhiques d'une part *in vitro*, bactériolysent, agglutinent, précipitent et, d'autre part *in vivo*, exercent une action préventive ou curatrice. Cette dernière est-elle donc le résultat des autres ? A cette question qui touche au mécanisme extrêmement complexe de l'action des sérums, il est malaisé de répondre. Certains faits intéressants observés chez l'animal injecté, entraînent cependant quelques notions. Et d'abord, leur sérum, tout comme *in vitro*, bactériolyse et agglutine (Balthazard).

Il bactériolyse. — Chantemesse injecte 1 centimètre cube d'une dilution de bacilles virulents dans le tissu c. sous-cutané de l'oreille de 2 lapins, dont l'un a reçu 24 heures avant 1 centimètre cube de sérum : boule d'œdème ; sur une gouttelette de sérosité, on constate que la phagocytose et la bactériolyse sont plus fortes chez le lapin que chez le témoin. Après 15 heu-

res (Planche VII. Balthazard), il n'existe plus de bacilles d'Eberth libres.

Il agglutine. — L'action est maxima le premier jour puis s'atténue pour disparaître après dix ou douze jours ; premier jour $1/250$, quatre jours après $1/125$. Chez un homme de 60 kilos, on injecte 5 centimètres cubes de sérum antityph. Les agglutinines formées se répandent dans une masse d'humeur égale à 60×900 . Le pouvoir agglutinant devrait être à priori de $\frac{1}{100.000} \times \frac{60 \times 900}{5}$ soit $1/10$ et comme il existe un pouvoir agglutinant normal de $1/30$, il devait être après l'injection de $\frac{1}{30 + 10} = \frac{1}{40}$. Or il était de $1/50$ traduisant ($1/10$) la réaction de l'organisme. La précipitation existe aussi in vivo mais il est admis par beaucoup (Chantemesse), qu'elle est due seulement aux albumines du sérum injecté.

Le sérum modifie la leucocytose. — Chez le lapin injecté 12 heures avant une dose mortelle de toxine, on observe :

De l'injection de toxine à la	
cinquième heure.	hypoleucocytose.
De la cinquième à la septième heure	hyperleucocytose.
De la huitième à la neuvième	
heure	hypoleucocytose.
Vers la quinzième heure . . .	forte hyperleucocytose
	(9.200).

La nature des leucocytes (poly. mono.) change aussi.

Le sérum modifie l'hématopoïèse. — Les lapins injectés de sérum + toxine, montrent 40 h. après, des rates congestionnées « avec évolution des petites cellules lymphoïdes vers le type des mononucléaires adultes qui, émigrant vers la pulpe, vont y remplir la fonction macrophagique ». La moelle osseuse, et ceci confirme l'opinion de Roger et Josué (l'éosinophilie est en raison inverse de l'état d'intoxication microbienne) présente, 16 heures après, une réaction éosinophile très marquée. Rappelons à ce sujet que la tendance à l'éosinophilie (Courmont-Montagard) rentre dans le processus de guérison normale.

Le sérum agirait-il donc comme sembleraient le montrer ces constatations, surtout par une *stimulation* générale, particulièrement leucocytaire ? C'est la théorie de Chantemesse qui, pour l'étayer, a étudié avec Milhit chez un grand nombre de malades les variations de l'index opsonique. Il ressort de leurs résultats (1907) que cet index est le plus souvent modifié par l'emploi du sérum. Dans les formes bénignes l'index (préalablement élevé d'ailleurs 2,10 ; normale 1), monte dès le lendemain jusqu'au quatrième jour, puis il baisse à mesure que le sérum injecté est éliminé et bientôt (défervescence), le sérum du malade contient de plus en plus d'opsonines. Quand la convalescence est bien franche, l'index reste encore élevé pendant un mois, quand elle est traînante pour une raison quelconque (tuberculose par exemple), l'index est faible. Dans les formes graves, l'index qui était toujours très bas avant l'injection se relève brusquement après, probablement (Chantemesse) à cause des nouveaux

produits toxiques que la destruction bacillaire projette dans la circulation. Vers le dixième jour, la courbe opsonique, tout en restant élevée s'abaisse et oscille autour d'une ligne horizontale.

« Sous l'influence du sérum qui même chauffé, conclut Chantemesse, contient les opsonines, il se fait peut-être par un phénomène d'opothérapie une excitation des appareils lymphoïdes, myéloïdes et sanguins déjà fouettés par l'intoxication. Les opsonines arrivent dans le sang et les bacilles sont frappés et détruits en une secousse violente et utile à la condition d'être ménagée ».

Le pouvoir opsonisant n'a probablement pas cette importance. Hetsch et Lentz ont montré qu'il était soumis comme le pouvoir agglutinant à des variations considérables et depuis les travaux de Richardson, Hektoen, Tunniclif, sa recherche n'a plus grande signification. Comme on l'on dit, « c'est un témoin incertain du degré de protection de l'individu (Vincent). Le sérum n'agit certainement pas, du moins uniquement, par ce processus.

Pour d'autres, il y a simplement destruction des bacilles, peut-être au sens de Pfeiffer. Pour d'autres, neutralisation directe des toxines alcaloïdiques, toxalbuminoïdes ou toxinoïdes (Rodet) lancées dans l'organisme. Pour d'autres (Aronson-Bail), neutralisation des produits bactériens qui entravent la phagocytose (aggressines), ce qui reviendrait aussi à une action antitoxique, etc... La plus grande incertitude règne, en somme.

Plusieurs faits importants, au point de vue de la sérothérapie, ont été observés ces dernières années au sujet de l'hypersensibilité typhique. Nous n'essaierons pas de les interpréter, aucune des explications complexes qui en ont été données (Wechsberg, Neisser, Besredka, Rodet), ne prévalant. Nous nous bornerons à exposer brièvement les faits.

Vers 1903, après Löffler et Abel (sérum-coli). Chantemesse et Rodet, d'autre part, s'aperçurent d'une fâcheuse propriété de leurs sérums (pté. S - de Rodet) : celle de favoriser l'infection générale, au lieu de la combattre. Rodet distinguait même bientôt (1905-1906-1907), un autre pouvoir, indépendant du premier (bc-), celui de nuire à la bactériolyse, voire de l'anihiler. Ni la dose du sérum, ni son origine, ni sa richesse en alexine, ni sa voie d'injection ne modifiaient ces actions paradoxales. Parfois même, sous des conditions indéterminées, un même échantillon de sérum était tour à tour préventif ou favorisant, et l'on pouvait dresser, en certains cas, des échelles d'activité bactériolytique, tantôt + tantôt — tout à fait curieuses. (Rodet. Soc. Biol. 1908). Ces faits semblaient devoir être rapprochés de ceux observés par Delanoë, en 1907. Cet auteur, à la deuxième injection intra-veineuse de toxine (cobayes) avait des phénomènes anaphylactiques prononcés. Besredka (cobayes) avec $\frac{1}{3}$ ou $\frac{1}{4}$ de la dose mortelle et au bout d'un mois (v. intrapérit.) les obtenait aussi. Avec une dose égale à $\frac{1}{6}$ de la dose mortelle, on avait une réaction brusque, très violente, se terminant souvent par la mort. En 1908, Kraus constate sur ses chèvres, des phéno-

mènes de collapsus et de dyspnée mortels, à la troisième injection intraveineuse, mais cette fois, de son *sérum*. Il faut cependant distinguer : ce pouvoir favorisant (simplement) que Chantemesse, Rodet (Hetsch, récemment), signalent dans leurs sérums, n'a rien à voir avec les accidents brutaux, subits, d'« anaphylaxie », proprement dite, au sens de Richet et qu'ont observés Delanoë, Besredka, Kraus. Ceux-ci sont de l'ordre :

« De ceux produits chez le cobaye préparé, par exemple en lui injectant le produit (sérum ou culture) pour lequel il a été préparé, dans les vaisseaux ou le cerveau (Besredka propriété banale du sérum *étranger*. Rodet, (Correspond.) »

Le pouvoir favorisant, au contraire, est *acquis* lentement au cours de l'immunisation ; quelles que soient ses causes fâcheuses — peut-être par analogie avec le staphyloc. pyogène (Courmont-Rodet, ou avec le streptocoque Roger, des produits solubles prédisposants — sa nature laisse toute tranquillité, vis-à-vis des accidents sériques redoutés (qu'on sait parfois suraigus et mortels).

Les faits cliniques

Ainsi que le montrent les essais médiocres de Fränkel (1893), Beumer Peiper (1895) ou négatifs de Lewaschow (1893), Hammerschlag (1893), Stelle (1897), les résultats n'ont été manifestes que ces tout dernières années.

1° *A l'étranger.* — En mai 1907, Meyer et Bergell guérissent deux cas de typhoïde très grave (phénomènes ataxo adynamiques dans un cas), par trente injections (soit soixante centimètres cubes de leur sérum). La même année Kraus et Stenitzer, lors de l'épidémie de Laibach, soignent trente cas par des injections sous-cutanées de vingt à quarante centimètres cubes. Ils n'observèrent jamais de réaction locale : la réaction générale se produisait, mais beaucoup plus rarement que ne l'observe Chantemesse. La température et l'état général étaient toujours influencés en bien. En 1908, Montefusco étudie à Naples le sérum de Besredka, non au point de vue du pourcentage (méthode qu'il trouve infidèle puisqu'il a vu sans sérum lors d'époques favorables (1902-1907), la

mortalité descendre spontanément pour ainsi dire, à 40/0) mais au point de vue des effets sur *chaque* malade. Il essaye l'emploi dans sept cas désespérés, sans médication, ni bain. Dans trois cas, la température a été peu modifiée ; il y eut même élévation (quarante degrés cinq) mais pour les autres, dès la première injection l'état général s'est amélioré. Même dans les cas à température élevée, les malades accusaient un bien être manifeste ; la céphalagie diminuait, le pouls était moins rapide et plus tendu. En juin 1909 R. Tanner Hewlett traite neuf malades par le sérum de Macfadyen, il emploie dix à vingt centimètres cubes pro die et continue jusqu'à disparition complète de la fièvre. La marche de la maladie était favorablement impressionnée : la *diurèse* (effet le plus constant) était brusquement augmentée. E. W. Goodall, sur vingt-six malades traités par le même sérum eut trois morts. Le sérum était injecté sous la peau à des doses énormes (vingt, cinquante, quatre-vingt-dix-centimètres cubes) et l'auteur insiste sur l'emploi continu de ces fortes doses.

2° *En France.* — Les essais de sérothérapie en France appartiennent en grande partie à Chantemesse. Cet auteur a commencé l'emploi régulier de son sérum vers le milieu de l'année 1901. Trois ans et demi après, il avait 523 guérisons, 22 décès, soit une mortalité de 40/0. Sur ces 22 morts, 4 ont eu des perforations intestinales, 4 des phéno-ataxo adynamiques, 2 de la pneumonie, 1 de l'erysipèle concomitant avec

pleurésie purulente, 1 de la péritonite localisée autour d'un ganglion retrocaecal suppuré. Une malade était convalescente. D'après Harte (Montréal général Hospital), la fréquence de la perforation intestinale dans les cas habituels est de 2,6 0/0. Chez les 545 malades de Chantemesse, elle fut de 1,6 0/0, soit une amélioration de cette complication, mais amélioration minima, les altérations intestinales, toujours précoces, existant avant l'injection. Les malades qui ont été traités dans les sept premiers jours n'ont jamais eu de perforation. L'action est dans l'ensemble rapide, énergique, spécifique, pouver (Chantemesse) « que le système nerveux point trop intoxiqué puisse faire les frais de cette puissante réaction. L'élévation de température après l'injection (parfois d'1 degré 1/2) est la règle, et il faut une véritable expérience pour user convenablement du sérum.

Les 523 courbes peuvent se schématiser ainsi :

Le lendemain de l'injection, forte ascension dite réactionnelle (1 à 1 degré 5), durée = 2 jours. Chûte à partir du troisième, de 40 à 37 degrés 8 en 10 jours.

Courbe avec rechûte (16, 19, 21, 22, 28 jours après), en 3 jours réascension à 39 degrés, deuxième injection, chûte.

Courbe traînante avec petites reprises espacées 2 injections (hypersplénomégalie), descente achevée au vingt-huitième et trentième jour, brusquement accélérée à la fin.

Jugulation en pleine hyperthermie, chûte de 2 degrés (2 jours).

Descente régulière mais lente (30 à 33 jours).

Brunon a appliqué le sérum dans le traitement de 100 enfants, à Rouen, de juin 1903 à novembre 1905 (enfants de 3 à 12 ans). Dans le groupe traité par le sérum, la mortalité fut de 3 0/0, dans le groupe sans sérum, de 17,07 0/0. En dehors de la serothérapie, le traitement était le même pour les deux groupes (bains à 35 degrés). On injectait 1 centimètre cube de sérum pour 40 kilogs de poids. Les réactions consécutives étaient beaucoup plus faibles que celles signalées par Chantemesse. Dans 50 cas, l'injection a été faite pendant la première semaine, dans 36 cas pendant la deuxième, dans 14 cas pendant la troisième, quatrième ou cinquième. Les 50 premiers cas, dont 16 présentaient déjà des accidents graves, ont été *tous* guéris. Sur les 36 autres cas, un mort ; sur les 14 derniers, trois. La durée moyenne fut pour le premier groupe de dix-huit jours ; le deuxième, vingt ; le troisième, quarante. Dans un cas mortel, il s'agissait d'une fillette de 11 ans, injectée le jour même de son entrée, mais qui se trouvait dans un état très grave ; dans les trois autres cas, les injections furent faites trop tard (seizième, trente-huitième jour).

Voici, au sujet de ces mêmes malades, six graphiques résumés :

1. — W. A. 9 ans. — Injection au huitième jour (39 degrés 8), réaction au onzième (40 degrés 2), défervescence au treizième.

2. — K. J., 10 ans. — Sérum au huitième jour (40 degrés 2), réaction au neuvième (40 degrés 8), défervescence au dixième (40 à 39 degrés 6), réascension au

treizième 40 degrés, descente définitive en 2 jours à 37 degrés.

3. — D. M., 9 ans. — Injection le septième jour 37 degrés 7, le soir réaction 38 degrés 9, le lendemain défervescence définitive de 2 degrés 2.

4. — B. A., 11 ans. — Injection le dixième jour 39 degrés 2, les onzième et douzième abaissement de 2 degrés 1, réaction le soir du douzième 38 degrés 2, défervescence le treizième.

5. — A. A., 6 ans. — Injection le sixième jour 38 degrés 2, petite réaction de 8 degrés, autre réaction de 1 degré 4 le surlendemain, défervescence le dixième jour.

6. — G., 2 ans. — Injection le quinzième jour, abaissement le seizième, réaction forte le dix-septième 2 degrés 6, défervescence le dix-huitième.

L'action du sérum durait en moyenne dix à douze jours mais baissait vite ; la courbe du pouls suivait en général la courbe thermique.

Josias (1906) s'est servi également, à l'hôpital Bretonneau, durant quatre ans, du sérum de Chantemesse (200 cas). Sa mortalité qui était de 10 à 12 0/0 est tombée à 3.8 0/0. Au congrès de Madrid (1903), il présentait 50 cas avec 2 décès ; sur 132 autres (1906), 6 décès dont un était dû à de la granulie (autopsie). Les complications ont été : hémorragie intestinale (5 fois), otite (5 fois), phlébite suppurée (2 fois), néphrite aiguë (1 fois). Les rechûtes ont été peu fréquentes et sans gravité (22°, 26°, 32° jour). Tandis que pour une même période (1902-1905), la mortalité infantile

dans les autres hôpitaux parisiens était de 12,6 0/0, celle de Josias fut de 3.8 0/0.

Les résultats ultérieurs de Chantemesse (1907-1910) ne sont pas connus. L'usage du sérum resta en tout cas toujours fort limité et Chantemesse avouait lui-même en 1907 « que ce médicament d'une grande puissance ne suffisait cependant pas à tout ».

Sérum Rodet

Nous nous nommes spécialement occupés des essais d'application clinique du sérum de Rodet-Lagriffoul. En avril 1910, ces auteurs étudient 27 cas traités avant le douzième jour par des doses de 2 à 10 centimètres cubes. « 17 malades, écrivent-ils, n'ont reçu qu'une injection, 9 en ont reçu 2, 1 en a reçu 3..... Nous classons les malades (suivant les modifications thermiques) de la façon suivante :

Groupe 1. — Une baisse de température s'est brusquement dessinée au douzième jour au plus tard, le lendemain de la première injection. Ceci a été observé chez 13 malades soit (48³ 0/0). Le plus souvent cette baisse s'est accentuée atteignant en 2 à 6 jours l'apyrexie... La défervescence a été rapide, complète ou presque et définitive. La maladie a pu être dite avortée chez 11 malades de ce premier groupe.

Groupe 2. — Encore une défervescence brusque mais plus tardive, survenue seulement après la deuxième injection, du seizième au dix-neuvième jour. La première injection n'ayant pas été suivie de modifications notables, 5 cas.

Groupe 3. — Ici, la courbe a commencé peu après la première injection, une descente lentement progressive, 5 cas.

Groupe 4 et 5. — 2 fois la courbe n'a subi qu'un abaissement très passager à la suite d'une injection unique, 2 fois une injection unique n'a pas été suivie de modifications sensibles prochaines, après quoi l'évolution a été troublée par une hémorragie intestinale (suivie elle-même d'une assez rapide amélioration), soit pour ces 2 groupes réunis négatifs, 4 malades.

Le sero-diagnostic pratiqué à l'entrée avant toute injection a donné un résultat + : 16 fois, — : 5 fois. Si nous nous limitons à ces 16 malades à sero-diagnostic +, 10 (soit 62 0/0) sont du groupe 1, dont 9 au sous-groupe 1 a. La proportion des évolutions heureuses serait encore plus élevée si nous considérions à part les malades traités par le même échantillon de sérum... La proportion des cas se classant en 1 a monte même à 80 0/0 si l'on se limite aux malades à sero-diagnostic positif, traités par ce sérum non vieilli (moins de 2 ans de flacon). Ce pourcentage se réduit, il est vrai, du fait qu'il se rapporte à un petit nombre de cas traités. Il n'en est pas moins suggestif. Les chutes thermiques du moins soutenues, ont toujours traduit une amélioration réelle, surtout pour la diurèse. Nous avons constamment observé une abondante polyurie, 3, 4, 5 litres par jour et davantage, cela en l'absence de bains froids. Deux malades sont morts : mort subite en pleine convalescence, au sixième jour de l'apyrexie, d'une malade qui avait présenté une évolution assez favora-

ble, — mort presque subite au seizième jour dans un accès de collapsus cardiaque, au sortir du bain, chez un malade ayant reçu deux injections de sérum avec une baisse de température très passagère après la première injection, et à l'autopsie duquel on trouva, avec des lésions intestinales très peu avancées, une aorte fœtale et une grave altération, probablement ancienne, du ventricule droit (surcharge graisseuse ayant réduit presque à rien la couche musculaire), soit donc deux cas de mort dans des conditions très particulières. Le sero-diagnostic avait été négatif pour le dernier de ces malades, non pratiqué pour le premier. Dans la catégorie des malades à sero-diagnostic positif, nous n'avons pas de mort. Dans l'ensemble, ce serait une mortalité de 7 0/0, si l'on peut attacher de l'importance à un pourcentage en rapport avec si peu de cas. En laissant de côté tous les cas où la guérison a été la suite d'une évolution pour ainsi dire normale, progressive, en ne considérant que le sous-groupe (1 a) à défervescence complète, définitive, on voit que la maladie a tourné court dans une forte proportion des cas. Cette proportion va même pour tout l'ensemble jusqu'à 40,7 0/0. Dans un lot de fièvres typhoïdes prises au hasard, en des lieux divers et à des dates multiples, voit-on jamais une aussi forte proportion de cas abortifs ? »

Tout récemment, Rodet et Lagriffoul viennent de réunir une nouvelle série de 38 cas, dont les résultats sont encore plus favorables. Ils emploient résolument maintenant les doses fortes (5, 10 centimètres cubes) et tendent vers les injections répétées (2, 3, 4) et rappro-

chées (24 h.) sur l'ensemble des 65 malades, 36 ont une défervescence rapide et précoce, soit 55 0/0 (au lieu de 48 0/0) ; 23 sur 38, soit 60,5 0/0 ont une défervescence précoce dans son début, mais de durée plus longue. Cette proportion s'améliore encore, si l'on ne considère que les malades sélectionnés par la sero-agglutination (les cas de f. de Malte, particulièrement, étant ainsi éliminés). La proportion des cas à défervescence rapide et précoce s'élève alors à 69 0/0, soit 7/10 des cas, aboutissant très vite dans 2/5 à une apyrexie définitive. Comme le fait remarquer M. Rodet, il s'agit de malades pris en des lieux divers, à des dates diverses, ce qui exclut l'hypothèse d'une série heureuse. De plus, « l'amélioration des résultats des 1^{re} et 2^{me} série (les meilleures) a coïncidé avec progrès dans la préparation du sérum », les bons échantillons donnant les meilleurs résultats. Des malades ont été traités, d'autre part, par le sérum *seulement* et les résultats ont été très favorables. Sur 7, 5 (71 0/0) ont une défervescence précoce et rapide. Le « stade de réaction » indiqué par Chantemesse, n'a pas été observé. L'amélioration porte surtout sur l'état subjectif (sensation de bien-être) et sur la fonction urinaire (3, 4, 5 litres par jour). Les complications n'existent pas dans les cas de la série I, et quant aux accidents sériques, à part 1 cas d'urticaire et 1 cas d'arthralgie légère, aucun n'a été observé. Parmi les 42 malades sélectionnés, un seul cas fut mortel (malade très gravement atteint au moment de la première injection). Restent évidemment les insuccès. Mais :

(a) Il s'agissait le plus souvent de formes mixtes,

très souvent, quand on le cherchait, le sero-diagnostic de Wright était positif, et d'autre part, on ne le cherchait pas toujours. Parfois, on avait fortement lieu de soupçonner la tuberculose (parfois nette d'ailleurs), parfois la streptococcie (état puerpéral), parfois le rhumatisme articulaire aigu, avec localisation cardiaque, etc.

(b) Dans certains cas, l'injection a été faite manifestement trop tard (état comateux), le nombre des injections a été trop faible (une seule étant tout à fait insuffisante dans les formes graves), l'échantillon de sérum défavorable.

Les observations résumées que nous publions ci-dessous appartiennent aux deux séries (1909-1910).

1° Sero-diagnostic positif.

OBSERVATION I

M. M., 38 ans. Lit 11 (M. Mollard). Début le 16 août, insomnie, céphalée. Entre le 24, prostration quelques taches rosées, rate, 40° à midi, 38°6 le soir (chûte signalée par les classiques et faisant prévoir le plus souvent (Mouisset) des rechûtes graves). Le 25, la courbe remonte à 38°2. 10 ccu de sérum (juillet), abaissement immédiat d'un degré, maintenu le lendemain, malgré une très courte reascencion de 8', s'accentuant le 27, le 28, le 29. (37,8 — 37,6 — 37,6). On a reinjecté 5 ccu le 27, 5 ccu le 29. Le 1^{er} septembre apyrexie. Le 16, brusque rechûte (37°, 40°). Le 18, 10 ccu, 39°. Le 19 38°6. Le 20, 5 ccu, 37°8. Le 22, 5 ccu, 37° — apyrexie définitive — sero + le 25.

OBSERVATION II

V. L., 20 ans, lit 3 (M. Beutter). Début le 28 juillet, insomnie, vomissements, entre le 2 août; épistaxis, pas de taches rosées, état général assez bon 39°9. Le 3, 40°4, 5

ceci de serum juillet, le 4, 39°5 — 40°, le 5, 5 ccu de serum juillet. En 7 jours abaissement remarquablement régulier de 40°2 à 36°5, apyrexie définitive, guérison, sero + le 3.

OBSERVATION III

M. A., 16 ans, lit 14 Coetz-Roussé, M. Boutier. Début le 29 juin, inappétence, céphalée, épistaxis, entre le 5 juillet, abatue mais non prostrée, quelques taches discutes, rate perceptible, 40°4. Le 6, 40°2 maxima. Le 7 40°, 5 ccu de serum mai. Le 8, 39°6. Le 9, 40°, 5 ccu d'un autre échantillon. Aussitôt déglacée presque régulière en 6 jours 39°6, 39°, 37°4, 38°5, 38°, 37°, qui reste définitive, sero + le 6.

OBSERVATION IV

K., 20 ans, lit 15 M. Boutier. Début le 24 juillet, frissons, nausées, vomissements, entre le 2 août dans un état de dépression très marquée, pas de rate perceptible, taches roses discutes, 39°7. Le 3, 40°, 5 ccu de serum juillet. Augmentation de la diarrhée. Le 4, 40°2. Le 5, 5 ccu de serum mai, 39°. Des lors, en 6 jours abaissement progressif 38°8, 38°6, 38°4, 37°6, 37°, les maxima correspondant à ces minima, apyrexie à partir du 14, sero — le 3.

OBSERVATION V

L. J., lit 18 (M. Beutter), entre le 26 août (début non fixé, 49°6. Le 27, 49°6. 10 ccu de sérum (juillet). Le 28, 40°, 5 ccu de sérum (juillet). Le 29, 40°. Le 30, 39°6. L'abaissement qui suit est réellement impressionnant. 39°1, 38°6, 38°5, 37°5, 37°3. 37°1 moyennes, apyrexie définitive, sero + le 28.

OBSERVATION VI

J. A. 19 ans, lit n° 5 (Saint-Pothin, M. Mollard). Début le 3 juillet céphalée, lassitude, épistaxis, entre le 11, faiblesse générale sans prostration, matité splénique, quelques taches rosées 39°4. Le 12 39°, 38°6. Le 13 5 ccu du sérum, 38°2, 38°9. le 14 38°2, 39. Le 15, 5 ccu du même sérum 39°. Le 16 38°2, 38°1, le 17, brusque abaissement (38°, 37°) complète le 18 (37°5, 36°9), apyrexie à partir du 20. Sero - le 12. La répétition de injections (3 : 5 ccu le 18 d'un autre échantillon juillet), fut particulièrement favorable, sero + le 12.

OBSERVATION VII

E. B. 44 ans, lit 12 (La Croix-Rousse, M. Pauly). Début le 15 mars 1909, céphalée, frisson, adynamie, entre le 23, mauvais état général. Le 24, 40°1, 5 ccu de sérum, cyanose. Le 25, 39°, 39°2 ; le 26, 39°, 39°2 ; 5 ccu de sérum, légère ascension le lendemain (4') puis chute d'1°8 en 3 jours à peu près sans réascension désormais. La céphalée a cependant résisté longtemps et la défervescence fut en somme plus traînante, sero + le 24.

OBSERVATION VIII

T., 19 ans, lit 4 (Saint-Pothin, M. Mollard). Début le 3 septembre 1910, céphalée, vomissements, entre le 8 à l'hôpital ; a fait en juin un séjour d'un mois à l'hôpital Saint-Antoine (Paris), hémoptysies, présente actuellement une respiration très soufflante au sommet gauche en avant avec submatité et percussion douloureuse en arrière expectoration muco-purulente. Le 9, 39°9, 10 ccu de sérum (juillet). Le 10, 39°2, le 11, 38°6, 5 ccu même sérum, le 12, 38°6, le 13, abaissement brusque en 3 h. de 1°, 38°. Le 14, 5 ccu, 38°8 ; période fébrile avec brusques clochers (39°2 le soir du 17, 38°8 le soir du 18) et apyrexie complète le 21, on reprend l'alimentation. Le 1^{er} octobre nouvelle période fébrile à oscillations irrégulières qui le 21 octobre (sortie) est encore en cours, sero + le 9.

OBSERVATION IX

B. L., 21 ans, lit 3, Saint-Pothin (M. Mollard). Début le 12 juin, 40°, céphalée, épistaxis, entre le 18 venant de l'Hôtel-Dieu où il était le 6 mai pour pleurésie droite (sero-dic tuberculeux = 1/3) avec forte pyrexie jusqu'au 26 mai, le 18 (38°7, 37°4), 5 ccu de sérum (mai 10), le 19 (37°8, 37°4), le 20, 5 ccu de sérum (juin 1910) (37°4, 37°6), le 21 (37°4, 37°8), le 22, 5 ccu de sérum (juin 1910), 37°2. La quantité d'urine s'élève de 3.600 à 6.100, la courbe monte le 24 et les jours suivants (39°6, 40°), mais on met cette élévation sur le compte de l'état pulmonaire, on abandonne l'idée de rechûte et on alimente le malade ». Sero $\mp$ le 16.

On voit, dans ces deux observations (VIII, IX), combien l'association bacillose-dothientérie qui aggrave généralement le pronostic altère aussi l'action spécifique du sérum. (Rodet).

2° Sero-diagnostic non fait.

OBSERVATION X

D. P., 40 ans (la Croix-Rousse. — M. Bériel). Début le 29 mars, entre le 5 avril, quelques taches rosées, grosse

rate, profond abattement. Le 6, 5 ccu de sérum (39°), le 7, 39°, 39°4, le 8, 5 ccu de même sérum 38°6, 38°8, le 9, 38°8, le 11, 5 ccu, le 12, 37°6. Trois jours après nouvelle poussée termique que 3 ccu n'arrêtent pas. Apyrexie le 27. Le sero n'a pas été fait et en présence du caractère ondulant de la courbe du 5 au 27 on peut se demander si l'on n'avait pas affaire à une F. de Malte.

3° *Sero Eberth négatif. Sero melitensis positif.*

OBSERVATION XI

F. B., 24 ans, lit 6 (Saint-Pothin. — M. Mollard). Début le 8 septembre, frissons, *maux de reins*, céphalée, entre le 12 (39°9), rate, mais pas de taches rosées, abdomen indolore, vomissements. Le 13 (39°4, 39°5), 10 ccu de sérum (juillet), le 16, 5 ccu, le 18, 5ccu. Aucun effet appréciable sur la marche de la courbe n'est noté; on la voit osciller régulièrement jusqu'au 17 octobre (soit 39 jours), entre 38°, 39° (29 septembre) 37°, 38° (17 octobre). Le sero était négatif le 12, positif le 27, après les 3 injections de sérum; de nouveau négatif le 13 octobre. Le sero de Wright était au contraire positif le 11 octobre, il s'agissait donc d'un cas de F. de Malte.

4° *Sero Eberth, emploi du sérum sans bains.*

OBSERVATION XII

Montpellier, salle Bichat, n° 4 X. Début le 16 août 1909, céphalée, fatigue générale, diarrhée (la malade, 25 ans, était en traitement pour rhumatisme blennorragique, cas intérieur par conséquent), le 17, 37°8 (axillaire), le 19, 38°, le 22, 39°4, le 24, taches rosées, 39°3, le 25, 5 ccu de sérum. La chute est brusque, définitive, remarquable, 38°4 le 26, 37°3 le 27, 37° le 29, 36°1 le 31, sero + le 24. A titre documentaire, notons que la sœur de service contracte la dothienenterie ne reçoit pas de sérum, bains, forme ataxo-adynamique, mort.

OBSERVATION XIII

Montpellier, salle Espéronnier, n° 29. Syphilis secondaire traitée, grossesse récente et allaitement en cours lors de l'entrée. Le 14, octobre 38°5 (rectale soir), le 15, 39°4, le 17, 40°3, plateau pendant 4 jours à 40°, le 22, 3 ccu de sérum (septembre) 39°, le 23, 38°8, le 25, 38°6, le 26, 38°2, le 27. 38° le 28, 27°, apyrexie relative désormais sauf légère et courte ascension le 30, apyrexie absolue le 39^{me} jour.

L'ensemble de ces observations, incontestablement encourageantes, est à rapprocher du mot de Stenitzer (1908) : « La serothérapie antityphique, maintenant orientée d'une façon sûre, nous donne de proches et beaux espoirs ».

CONCLUSIONS

I. — La sérothérapie antityphique, d'abord théorique, puis expérimentale (1898-1906), paraît entrer dans une phase d'essais cliniques.

II. — L'accord n'est pas fait sur la nature et l'identité des toxines typhiques ; il en est de même en ce qui concerne le sérum à obtenir : il doit être surtout antitoxique pour les uns, surtout bactériologique pour d'autres.

III. — Un des meilleurs modes d'immunisation pour obtenir le sérum est l'emploi des cultures vivantes, l'immunisation étant, d'ailleurs, toujours longue et délicate.

IV. — Les sérums obtenus (1^o) produisent in vitro des phénomènes d'agglutination, de précipitation, de bactériolyse (2^o), exercent in vivo une action préventive ou curative dont on ignore le mécanisme. Quelques faits de « pouvoir favorisant » ou, très rarement, d'anaphylaxie ont été observés.

V. — Au point de vue clinique, les sérums jusqu'ici proposés, n'ont pas été suffisamment étudiés pour qu'ils puissent entrer dans la pratique courante.

VI. — Le sérum Rodet dont nous nous sommes spécialement occupés, produit dans un grand nombre de cas, les effets suivants :

- 1° défervescence ;
- 2° augmentation de la diurèse ;
- 3° amélioration de l'état subjectif.

Vu :

Le Président de la Thèse,

J. COURMONT

Vu :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 8 Novembre 1910,

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN

BIBLIOGRAPHIE

(Depuis juillet 1903. — Balthazard)

- ARONSON. — Berliner. Klin. Woche. 6 mai 1907.
BALTHAZARD. — Thèse Paris, juillet 1903.
BASSENGE. — Deutch. medizinische. Wochenschr. juillet 1908.
BASSENGE-MEYER. — Deutsch. mediz. Woch. 1905, p. 697.
BASSENGE-MEYER. — Centralblatt. Abt I, Bd. XXXVI, p. 332.
BEZZOLA. — Centralblatt für Bak. oct. 1908.
BESREDKA. — Ann. i. Pasteur. Juillet 1905, avril 1906, juillet 1906.
BESSERER ET JAFFÉ. — Dent. mediz. Wochenschr. 1905 juin.
BÖHME. — Bakteriolytische sera. in Kraus et Levaditi.
BRIEGER et MAYER. — Deut. mediz. Wochenschr. Avril 1903.
BRUNON. — Académie de médecine, février 1906.
BRUNON. — Normandie médicale, février 1907.
CENTRALBLATT. — Für Bakt. I, Abt. Origin. Bd. 42, 1906.
CHANTEMESSE. — Presse médicale, 1904.
CHANTEMESSE. — Congrès International d'Hygiène. Septembre 1907.
CHANTEMESSE. — Revue gén. des sc. pures et appliquées. (1907).
COHN. — Zeitschrift. für Hyg. 1903. Bd. XLV-68.
DELANOE. — Soc. Biol. 1907. Hypersensibilité typhique.
EWING. — Soc. of Philadelphia, 1905.
HERTZ. — Wiener Klin. Woche. Décembre 1909.
HETSCH et KOLLE. — « Typhus » in Handbuch. für Bakt.
HETSCH et KUTSCHER. — Klinisches Jahrb. 1905.
HEWLETT. — Proc Roy Soc. of medic. Juin 1909.
GOODALL. — Proc Roy Soc. of medic. Juin 1909.
JOSIAS. — Acad. médecine, 6 mars 1906.
LAGRIFFOUL. — Thèse 1900, Montpellier.

- LUDKE. — Centralblatt. für Bak. Bd. XXXVIII, p. 289.
LÖFFLET. — Deut. medizin. Woche. Déc. 1904.
MACFADYEN. — Centralb. f. B. T. XLI, p. 226-271.
MEYER et BERGELL. — Berlin. Klin. Woche. 7 mai 1907.
MEYER et BERGELL. — Medizinische Klin. 1906, n° 16.
MINISTÈRE DE LA GUERRE ALLEMAND. — (O. S). Bulletin XI. (Examen du sérum de Meyer et Bergell). 1908.
MONTEFUSCO. Giorn. Int. d. sc. med. Naples, 1909.
NARIS. — The journal of the infect. 1904, n° 3.
OTTO. — Handbuch. der Path. Miks. 1909, 231-253.
PALTAUF. — Deutsche. mediz. Woch. n° 50, 1903.
PFEIFFET et KOLLE. — Z. für Hyg., février 1896.
RODET. — Comptes-rendus de la soc. de Biologie : Mai 1904 ; juillet 1905 ; novembre 1907 ; décembre 1908 ; juin 1909 ; janvier 1910.
RODET. — Die serotherapie keim typhus in Wollf-Eisner. (Handbuch der Serothérapie), 1910.
RODET. — Lyon Médical, 1^{er} mai 1910.
RODET. — Correspondance et communications personnelles.
SACQUEPÉE. — In médicaments microbiens. Gilbert et Carnot, 1910.
SLEEUYCK. — Deutsche. Wochenschr. Décembre 1908.
SCHWAZ et PICK. — Bioschemische Zeit. Janvier 1909.
STENITZER. — « Serothérapie beim Typhus » in Kraus et Levaditi. 1909. (216-222).
STEINTZER et KRAUS. — Wien. Klin. Woche. 7 mars 1907, 21 mars 1907, 30 avril 1908, octobre 1909.
TROMSDORFF. — Archiv. für Hygien. 1903.
TURRO. — Bulletin i Pasteur. Janvier 1907.
VINCENT. — Académ. de médecine, 22 juin 1910.
VOLK. — « Agglutination » in Kraus. et Levaditi (626-683).
VON EISLER. — Les Precipitines in Kraus. (834-855).
VON EISLER. — Zeitsch. für Immunitätsforsch, n° 1, 1909.
ZUPNIK. — Zeit. für Hyg. 1905. Bd XLIX.
WASSERMANN. — Deutsche mediz. Woche. Déc. 1908.
WERNER. — Soc. de Biolog. Mai 1904.
WOLFF. — Berlin Klin. Wochenschr. 1903, n° 20. Münchener med. Woch. 1903, n° 14.
WRIGHT. — Brit. med. Journ. 10 octobre 1903.

